

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Лозартан-Тева

Регистрационный номер: ЛП-000090 от 15.12.2010

Торговое наименование: Лозартан-Тева

Международное непатентованное наименование (МИН): лозартан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав (на 1 таблетку):

В 1 таблетке содержится: **активное вещество:** лозартан калия 25 мг/ 50 мг/ 100 мг; **вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат 4,50 мг/ 9,00 мг/ 18,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая 39,50 мг/ 79,00 мг/ 158,00 мг; крахмал желатинизированный 30,25 мг/ 60,50 мг/ 121,00 мг; магния стеарат 0,75 мг/ 1,50 мг/ 3,00 мг; Оболочка Opadry II 85F 18422 white: поливиниловый спирт (частично гидролизованный) 1,200 мг/ 2,400 мг/ 4,800 мг; титана диоксид (Е 171) 0,750 мг/ 1,500 мг/ 3,000 мг; макрогол 0,606 мг/ 1,212 мг/ 2,424 мг; тальк 0,444 мг/ 0,888 мг/ 1,776 мг.

Описание

Таблетки 25 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон. На одной из сторон гравировка «2» и «5».

Таблетки 50 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. На одной из сторон разделительная риска, на другой - гравировка «50».

Таблетки 100 мг: овальные двояковыпуклые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой. На одной из сторон разделительная риска, на другой - гравировка «100».

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист

Код ATX: C09CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лозартан является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (подтип AT₁) для приема внутрь. Ангиотензин II избирательно связывается с AT₁-рецепторами, находящимися во многих тканях (в гладкомышечных тканях сосудов, надпочечниках, почках и сердце) и выполняет несколько важных биологических функций, включая вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона. Ангиотензин II также стимулирует разрастание гладкомышечных клеток.

Лозартан и его фармакологически активный метаболит (E 3174) как *in vitro*, так и *in vivo* блокируют все физиологические эффекты ангиотензина II независимо от источника или пути синтеза. Лозартан избирательно связывается с AT₁-рецепторами и не связывается, и не блокирует рецепторы других гормонов и ионных каналов, играющих важную роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы. Кроме того, лозартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) - кининазу II, и, соответственно, не препятствует разрушению брадикинина, поэтому побочные эффекты, опосредованно связанные с брадикинином (например, ангионевротический отек), возникают достаточно редко.

При применении лозартана отсутствие влияния отрицательной обратной связи на секрецию ренина приводит к повышению активности ренина плазмы крови. Повышение активности ренина приводит к повышению концентрации ангиотензина II в плазме крови. Однако антигипертензивная активность и снижение концентрации альдостерона плазмы крови сохраняются, что указывает на эффективную блокаду рецепторов ангиотензина II. Лозартан и его активный метаболит обладают большим сродством к рецепторам ангиотензина I, чем к рецепторам ангиотензина II. Активный метаболит в 10-40 раз активнее лозартана.

После однократного приема внутрь гипотензивное действие (снижается систолическое и диастолическое артериальное давление) достигает максимума через 6 часов, затем в течение 24 часов постепенно снижается.

Максимальный гипотензивный эффект развивается через 3-6 недель после начала приема препарата.

У больных артериальной гипертензией без сопутствующего сахарного диабета с протеинурией (более 2 г/сутки) применение препарата достоверно снижает протеинурию, экскрецию альбумина и иммуноглобулина G.

Стабилизирует содержание мочевины в плазме крови. Не влияет на вегетативные рефлексы и не оказывает длительного воздействия на концентрацию норадреналина в плазме крови.

Лозартан в дозе 150 мг в сутки не влияет на концентрацию триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопroteинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови у больных с артериальной гипертензией. В этой же дозе лозартан не влияет на концентрацию глюкозы в крови натощак.

Фармакокинетика

Всасывание. При приеме внутрь лозартан хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при этом подвергается метаболизму при "первом прохождении" через печень путем карбоксилирования при участии изофермента CYP2C9 с образованием активного метаболита.

Системная биодоступность лозартана составляет приблизительно 33%.

Максимальная концентрация лозартана и его активного метаболита достигаются в сыворотке крови приблизительно через 1 час и через 3-4 часа после приема внутрь, соответственно. Прием пищи не влияет на биодоступность лозартана.

Распределение. Более 99% лозартана и его активного метаболита связываются с белками плазмы крови, в основном с альбумином. Объем распределения лозартана - 34 л. Лозартан практически не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метabolizm. Примерно 14% лозартана, введенного пациенту внутривенно или внутрь, превращается в активный метаболит.

Выведение. Плазменный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет около 600 мл/мин и 50 мл/мин, соответственно. Почекенный клиренс лозартана и его активного метаболита составляет примерно 74 мл/мин и 26 мл/мин, соответственно. При приеме внутрь приблизительно 4% принятой дозы выводится почками в неизмененном виде и около 6% выводится почками в форме активного метаболита. Лозартану и его активному метаболиту свойственна линейная фармакокинетика при приеме внутрь в дозах до 200 мг.

После приема внутрь плазменные концентрации лозартана и его активного метаболита снижаются полизэкспоненциально с конечным периодом полувыведения лозартана около 2 часов, а активного метаболита - около 6-9 часов. При приеме препарата в дозе 100 мг в сутки ни лозартан, ни его активный метаболит значительно не кумулируют в плазме крови.

Лозартан и его метаболиты выводятся из организма через кишечник и почками.

У здоровых добровольцев после приема внутрь меченого С¹⁴ изотопом лозартана около 35% радиоактивной метки обнаруживается в моче и 59% - в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов с алкогольным циррозом печени легкой и умеренной степени тяжести концентрация лозартана была в 5 раз, а активного метаболита - в 1,7 раз выше, чем у здоровых добровольцев-мужчин.

При клиренсе креатинина (КК) выше 10 мл/мин концентрация лозартана в плазме крови не отличается от таковой при нормальной функции почек. У пациентов, нуждающихся в гемодиализе, значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Ни лозартан, ни его активный метаболит не удаляется из организма с помощью гемодиализа.

Концентрации лозартана и его активного метаболита в плазме крови у пожилых мужчин с артериальной гипертензией существенно не отличаются от значений этих параметров у молодых мужчин с артериальной гипертензией.

Значения плазменных концентраций лозартана у женщин с артериальной гипертензией в 2 раза превышают соответствующие значения у мужчин с артериальной гипертензией.

Концентрации активного метаболита у мужчин и женщин не различаются.

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии, при непереносимости или неэффективности терапии ингибиторами АПФ);
- снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка;
- диабетическая нефропатия или гиперкреатинемия и протеинурия (соотношение альбумина мочи и креатинина более 300 мг/сутки) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и сопутствующей артериальной гипертензией (снижение прогрессирования диабетической нефропатии до терминальной хронической почечной недостаточности).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с алискриреном или алискриренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²), возраст до 18 лет; наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период лактации.

С осторожностью

Артериальная гипертензия, сниженный объем циркулирующей крови (ОЦК), нарушения водно-электролитного баланса, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, почечная недостаточность, состояние после трансплантации почки, печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), аортальный и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, сердечная недостаточность с сопутствующим тяжелым нарушением функции почек, тяжелая хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA, сердечная недостаточность с угрожающими жизнью аритмиями, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, первичный гиперальдостеронизм, ангионевротический отек в анамнезе.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Лозартан-Тева при беременности противопоказано.

Применение лекарственных средств, воздействующих на РААС (ренин-ангиотензин-альдостероновую систему), во втором и третьем триместре беременности снижает функцию почек и увеличивает заболеваемость и смертность плода и новорожденных. Развитие олигогидрамниона может быть ассоциировано с гипоплазией легких плода и деформациями костей скелета. Возможные нежелательные явления у новорожденных включают гипоплазию костей черепа, анурию, артериальную гипотензию, почечную недостаточность и летальный исход. При диагностировании беременности препарат должен быть сразу отменен. Указанные выше нежелательные исходы обычно обусловлены применением лекарственных средств, воздействующих на РААС, во втором и третьем триместре беременности. Большинство эпидемиологических исследований по изучению развития аномалий плода после применения гипотензивных средств в первом триместре беременности не выявили различий между лекарственными средствами, воздействующими на РААС, и другими гипотензивными средствами. При назначении гипотензивной терапии беременным важно оптимизировать возможные исходы для матери и плода. В случае если невозможно подобрать альтернативную терапию взамен терапии лекарственными средствами, воздействующими на РААС, необходимо проинформировать пациентку о возможном риске терапии для плода. Необходимо проведение периодических ультразвуковых исследований с целью оценки интраамниотического пространства. В зависимости от недели беременности необходимо проведение соответствующих тестов плода.

Неизвестно, выделяется ли лозартан с грудным молоком. Не рекомендуется принимать препарат Лозартан-Тева в период лактации. Если прием препарата Лозартан-Тева необходим в период лактации, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Препарат Лозартан-Тева принимают внутрь независимо от приема пищи. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая водой. Кратность приема - 1 раз в сутки.

Артериальная гипертензия

При артериальной гипертензии средняя суточная доза составляет 50 мг 1 раз/сут.

Для достижения большего терапевтического эффекта дозу увеличивают до 100 мг 1 раз в сутки.

Хроническая сердечная недостаточность

Начальная доза для пациентов с хронической сердечной недостаточностью составляет 12,5 мг (1/2 таблетки по 25 мг) 1 раз в сутки. Как правило, доза увеличивается с недельным интервалом (то есть 12,5 (1/2 таблетки по 25 мг) мг/сутки, 25 мг/сутки и 50 мг/сутки) до средней поддерживающей дозы 50 мг 1 раз в сутки, в зависимости от переносимости препарата пациентом. Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста.

Снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе инсульта) и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

Начальная доза препарата составляет 50 мг 1 раз/сут. В дальнейшем может быть добавлен гидрохлоротиазид в низких дозах или увеличена доза препарата Лозартан-Тева до 100 мг в один или два приема с учетом снижения артериального давления (АД).

Пациентам с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа с протеинурией: препарат Лозартан-Тева назначают в начальной дозе - 50 мг 1 раз в сутки с дальнейшим повышением дозы до 100 мг/сутки (с учетом степени снижения АД) в один или в два приема.

У пациентов со сниженным ОЦК (например, при приеме диуретиков в высоких дозах) рекомендуемая начальная доза препарата Лозартан-Тева составляет 25 мг 1 раз/сут.

Пациентам с печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), при проведении процедуры гемодиализа, а также пациентам старше 75 лет рекомендуется более низкая начальная доза препарата - 25 мг 1 раз в сутки.

Безопасность и эффективность препарата у детей до 18 лет не установлена.

Недостаточно опыта применения препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, поэтому препарат не推薦ован у данной категории больных (см. раздел «Противопоказания»).

Побочное действие

Побочные эффекты лозартана обычно преходящие и не требуют отмены препарата.

При применении лозартана для лечения артериальной гипертензии в контролируемых исследованиях, среди побочных эффектов только частота развития головокружения отличалась от плацебо более чем на 1% (4,1% против 2,4%).

Дозозависимое гипотензивное действие, характерное для гипотензивных средств, при применении лозартана отмечалось менее, чем у 1% пациентов.

Нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестная частота - имеющихся данных недостаточно для оценки частоты побочного эффекта.

Таблица 1. Распространенность побочных реакций по результатам плацебо-контролируемых клинических исследований и пострегистрационного наблюдения

| Побочная реакция |<th colspan="4
| --- |

мигрины					частота неизвестна
нарушение вкуса					частота неизвестна

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

вертиго	нечастые	частые			
шум в ушах					частота неизвестна

Нарушения со стороны сердца

ощущение сердцебиения	нечастые				
стенокардия	нечастые				
обмороки			редкие		
мерцательная аритмия			редкие		
острое нарушение мозгового кровообращения			редкие		

Нарушения со стороны сосудов

(ортостатическая) выраженное снижение АД (включая дозозависимые ортостатические эффекты) ³	нечастые		частые	частые	
---	----------	--	--------	--------	--

Нарушения со стороны дыхательной системы, грудной клетки и средостения

одышка			нечастые		
кашель			нечастые		частота неизвестна

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

боль в животе	нечастые				
кишечная непроходимость	нечастые				
диарея			нечастые		частота неизвестна
тошнота			нечастые		
рвота			нечастые		

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

панкреатит					частота неизвестна
гепатит					редкие
нарушения функции печени					частота неизвестна

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

крапивница			нечастые		частота неизвестна
кожный зуд			нечастые		частота неизвестна
сыпь	нечастые		нечастые		частота неизвестна
фотосенсибилизация					частота неизвестна

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

миалгия					частота неизвестна
артралгия					частота неизвестна
рабдомиолиз					частота неизвестна
спазм мышц			нечастые		

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нарушение функции почек			частые		
почечная недостаточность			частые		

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез

эректильная дисфункция/ импотенция					частота неизвестна
---------------------------------------	--	--	--	--	--------------------

Общие расстройства и нарушения в месте введения

астения	нечастые	частые	нечастые	частые	
слабость	нечастые	частые	нечастые	частые	
отеки	нечастые				
недомогание					частота неизвестна

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

гиперкалиемия	частые		нечастые ⁴	частые ⁵	
повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) ⁶	редкие				
повышение концентраций мочевины, креатинина и калия в плазме крови			частые		
гипонатриемия					частота неизвестна
гипогликемия				частые	

¹ Включая отек гортани, голосовых складок, лица, губ, глотки и/или языка (что приводит к нарушению проходимости дыхательных путей); у некоторых из этих пациентов отек Квинке отмечался ранее в связи с назначением других препаратов, включая ингибиторы АПФ.

² Включая геморрагический васкулит (болезнь Шенлейна-Геноха).

³ Особенно у пациентов с гиповолемией, например, у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или пациентов, получающих диуретики в высоких дозах.

⁴ Часто отмечается у пациентов, получавших лозартан в дозе 150 мг вместо 50 мг.

⁵ В клиническом исследовании, проведенном с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и нефропатией, гиперкалиемия >5,5 ммоль/л развилась у 9,9% пациентов, получавших лозартан в таблетках, и у 3,4 % пациентов, получавших плацебо.

⁶ Обычно проходит после отмены лечения.

Следующие дополнительные нежелательные реакции чаще отмечались у пациентов, получавших лозартан, чем у пациентов, получавших плацебо (точные показатели частоты неизвестны): боли в спине, инфекции мочевыводящих путей и гриппоподобные симптомы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Как следствие ингибиции РААС у пациентов из группы риска отмечались нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность. Эти изменения со стороны функции почек могут носить обратимый характер в случае своевременной отмены лечения.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД и тахикардия; брадикардия может возникнуть вследствие парасимпатической стимуляции.

Лечение: форсированный диурез, симптоматическая терапия; гемодиализ не эффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Двойная блокада РААС с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), ингибиторов АПФ или алискирена (прямой ингибитор ренина) может сопровождаться повышенным риском развития артериальной гипертензии, обморока, гиперкалиемии и нарушений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией. Необходим регулярный контроль АД, функции почек и содержания электролитов в крови у пациентов, принимающих одновременно лозартан и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

Лозартан не должен применяться одновременно с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или с нарушением функции почек (скорость клубковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²).

Применение препарата Лозартан-Тева в сочетании с иАПФ противопоказано пациентам с диабетической нефропатией и не рекомендован прочим пациентам. Может применяться одновременно с другими гипотензивными средствами.

Взаимно усиливает эффект бета-адреноблокаторов и симпатолитиков.

Совместное применение лозартана с диуретиками вызывает аддитивный эффект.

Не отмечено фармакокинетических взаимодействий лозартана с гидрохлортиазидом, диоксином, варфарином, циметидином, фенобарбиталом, кетоконазолом и эритромицином. По сообщениям, рифампицин и флуконазол снижают концентрацию активного метаболита в плазме крови.

Клиническое значение этих взаимодействий пока неизвестно.

Как при применении других средств, ингибирующих ангиотензин II или его действие, совместное применение лозартана с калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактоном, эplerеноном (производное спиронолактона), триамтереном, амилоридом), препаратами калия, солями, содержащими калий, повышает риск гиперкалиемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), могут снижать эффект диуретиков и других гипотензивных средств.

При совместном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и лития возможно увеличение концентрации лития в плазме крови. Учитывая это, необходимо взвешивать пользу и риск совместного применения лозартана с солями лития. В случае необходимости совместного применения препаратов, надо регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови.

Особые указания

До начала применения препарата Лозартан-Тева необходимо проводить коррекцию ОЦК или начинать лечение с применения препарата в более низкой дозе.

Гиперчувствительность

Пациенты с анионевротическим отеком в анамнезе (отек лица, губ, глотки и/или языка) должны находиться под строгим наблюдением.

Препараты, оказывающие воздействие на РААС, могут увеличивать концентрацию мочевины в крови и концентрацию сывороточного креатинина у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки.

В период лечения следует регулярно контролировать содержание калия в крови, особенно у пациентов пожилого возраста, при нарушении функции почек.